

MOTILIN UND INTERDIGESTIVE MOTILITÄT
IN SPEISERÖHRE, MAGEN UND DUODENUM

von

Franz Josef Graßl

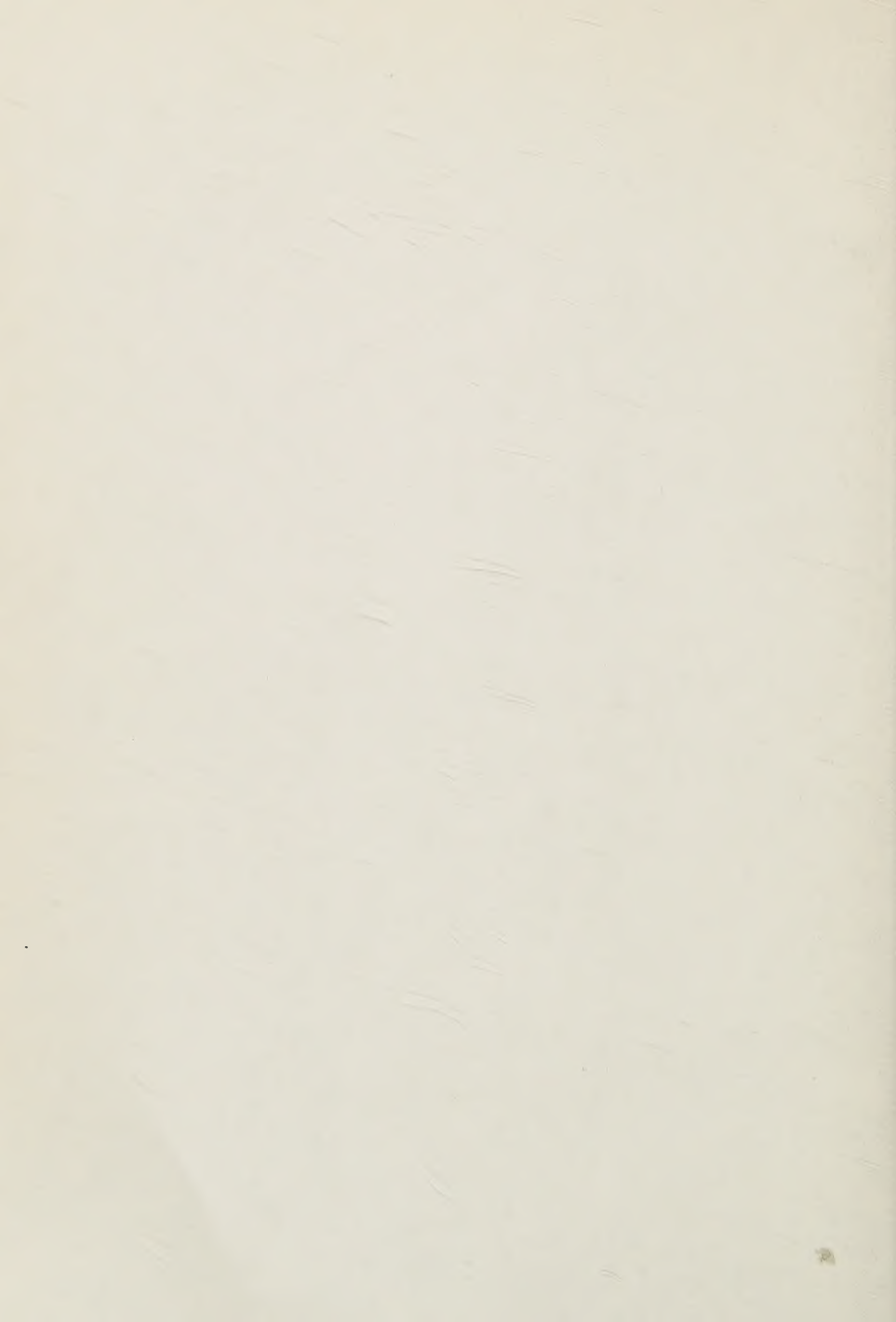
aus

Waldmünchen

1481



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

MOTILIN UND INTERDIGESTIVE MOTILITÄT IN SPEISERÖHRE, MAGEN UND DUODENUM

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Franz Josef Graßl

aus

Waldmünchen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:	Prof. Dr. V. Becker
Referent:	Priv.-Doz. Dr. G. Lux
Korreferent:	Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.1981

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Material und Methoden	7
II. 1.1.	Messung der myoelektrischen Aktivität	7
II. 1.2.	Manometrische Untersuchungen	8
II. 1.3.	Bestimmung des Plasmamotilinspiegels	10
II. 1.4.	Probanden	11
II. 1.5.	Statistik	11
II. 2.	Versuchsdurchführung	12
II. 2.1.	Myographie und Manometrie in der Nüchternphase	12
II. 2.2.	Endogener Plasmamotilinspiegel und Nüchternmotilität	13
II. 2.3.	Exogenes 13-Nle-Motilin und Nüchternmotilität	13
II. 3.	Versuchsauswertung	14

III.	Ergebnisse	16
III. 1.	Der interdigestive Motilitätszyklus	16
III. 2.	Die spontane Nüchternmotilität am oberen Gastrointestinaltrakt	17
III. 3.	Endogener Plasmamotilinspiegel und Nüchternmotilität	21
III. 4.	Exogenes 13-Nle-Motilin und Nüchternmotilität	23
IV.	Diskussion	28
IV. 1.	Gastrointestinale Untersuchungs- methoden	28
IV. 2.	Darmmotorik	29
IV. 3.	Untersuchungen der Motilität	31
IV. 4.	Myographische Untersuchungen	32
IV. 5.	Nüchternmotilität und interdigestiver myoelektrischer Komplex	32
IV. 6.	Gastrointestinale Hormone	35
IV. 7.	Gastrointestinale Nerven	37
IV. 8.	Eigene Untersuchungen	38

V.	Zusammenfassung	41
----	-----------------------	----

VI.	Literaturverzeichnis	43
-----	----------------------------	----



I. Einleitung

Die Funktion des Gastrointestinaltraktes besteht in dem Transport der aufgenommenen Nahrung, der Digestion und der Absorption der Energieträger Kohlenhydrate, Eiweiß und Fette, sowie in der Aufnahme von Wasser und Elektrolyten. Eine physiologische Darmtätigkeit beinhaltet das ungestörte Zusammenspiel dieser drei Funktionen: Transport, Digestion und Absorption der Nahrungsbestandteile.

Die Sekretionsleistung des Gastrointestinaltraktes wird mit Absaugmethoden erfaßt. Die dafür entwickelten Verfahren sind heute weitgehend klinische Routinemethoden geworden. Auch für die Quantifizierung der gastrointestinalen Absorption stehen geeignete Untersuchungsverfahren zur Verfügung (z.B. Schillingtest).

Die Aktivität der Muskulatur des Darmes kann am einfachsten beim Tier z.B. durch eine außerhalb des Körpers verlagerte Darmschlinge verfolgt werden (24, 25). Durch die Implantation spezieller Sensoren, wie Dehnungsmeß-

streifen oder Myographieelektroden (18) ist auch eine Langzeitbeobachtung der motorischen und elektrophysiologischen Phänomene des Darmes möglich.

Beim Menschen kann man die gastrointestinale Motilität u.a. mittels Röntgenverfahren aufzeichnen. Die notwendigerweise verabreichten Kontrastmittel können die Darmperistaltik jedoch beeinflussen. Überdies schränkt die Strahlenbelastung den Wert der Radiologie bei der Beurteilung der gastrointestinalen Motilität weitgehend ein.

Daher bildet die Manometrie die aussagekräftigste Methode zur Beurteilung der Motilität. Erfasst werden jedoch hiermit nur Motoraktivitäten mit Erhöhung des intraluminalen Druckes.

Unter Darmperistaltik versteht man konzentrische Kontraktionen mit Ausbreitung in Längsrichtung des Darmrohres. Segmentale Kontraktionen dienen überwiegend der Durchmischung des Speisebreies, während die fortgeleitete Peristaltik zu einem Transport des Chymus führt.

Bereits Mitte des vergangenen Jahrhunderts wurde durch tierexperimentelle Untersuchungen ein periodenhafter Ablauf der Nüchternmotilität des Dünndarms beschrieben (34). Erstmals beobachtete SZURSZEWSKI (52) mittels myographischer Untersuchungen beim nüchternen Hund das Auftreten einer geordneten, von oral nach aboral laufenden Aktivitätsfront, die er als interdigestiven myoelektrischen Komplex (IDMEK) bezeichnete (14). Diese Aktivitätsfront wandert mit konstanter Geschwindigkeit bei einer maximalen Kontraktionsfrequenz der Darmwand nach distal und erfaßt jeweils einen Darmabschnitt von etwa 20 cm Länge. Nach Erreichen des terminalen Ileums beginnt im Duodenum von neuem eine Kontraktionsfront (14). Die interdigestive Aktivität teilt man in drei Phasen ein, wobei der IDMEK als Phase III definiert wird. Ihm schließt sich eine Phase völliger motorischer Inaktivität (Phase I) an, die von einer Phase II mit unregelmäßig auftretenden Kontraktionen abgelöst wird. Dieser Zyklusabschnitt geht wieder über in eine erneute Phase III. Die Dauer eines einzelnen interdigestiven Motilitätszyklus beträgt etwa 2 Stunden.

Ein entsprechender Ablauf des Kontraktionsmusters wurde später auch bei anderen Tierspezies nachgewiesen (8, 10, 11, 23, 44, 46, 47). Es zeigte sich, daß beim Hund interdigestive myoelektrische Komplexe nur im Nüchternzustand, bei Wiederkäuern wie dem Schaf und Kalb auch unmittelbar postprandial zu beobachten sind (9). Das Schwein nimmt eine gewisse Sonderstellung ein: Hier wird die Nüchternmotilität durch größere, jedoch nicht durch kleinere Nahrungsaufnahmen unterbrochen (45).

Manometrische und myographische Untersuchungen am Dünndarm des Menschen ergaben ebenfalls einen periodischen Aktivitätsablauf in der Nüchternphase (20, 21, 22, 33, 35, 36, 53, 54).

In Untersuchungen von ITOH (26, 27) und WINGATE (57) wurde nachgewiesen, daß beim Hund intravenös verabreichtes Motilin signifikant früher einen interdigestiven myoelektrischen Komplex auszulösen vermag.

Ein weiteres Peptid, das Somatostatin, hemmt die Freisetzung einer Reihe von gastrointestinalen Hormonen. Auch der Serummotilinspiegel sinkt unter dem Einfluß von Somatostatin ab. Allgemein gilt Somatostatin als

Gegenspieler der meisten gastrointestinalen Hormone; allerdings ist auch bekannt, daß Somatostatin die Freisetzung von Acetylcholin zu hemmen vermag, so daß dem Somatostatin zusätzlich eine gewisse Transmitterfunktion zugesprochen werden muß.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob zwischen dem phasenhaften Verlauf der Nüchternmotilität beim Menschen und der Serummotilinkonzentration Zusammenhänge bestehen.

Folgende Fragen sollten dabei berücksichtigt werden:

- 1) Findet sich beim Menschen ähnlich wie beim Hund ein phasenhafter Verlauf der intestinalen interdigestiven myoelektrischen Aktivität?
- 2) Welche Organabschnitte des oberen Verdauungstraktes sind in den phasenhaften Verlauf der Nüchternmotilität miteinbezogen?
- 3) Lassen sich wie beim Hund auch beim Menschen im duodenojejunalen Bereich mit exogenem Moti-

lin motorische Phänomene, ähnlich dem inter-digestiven myoelektrischen Komplex auslösen?

- 4) Weisen die endogenen Plasmamotilinspiegel zyklische Schwankungen auf, die der motorischen Aktivität zugeordnet werden können?

II. Material und Methoden

II. 1.1. Messung der myoelektrischen Aktivität

Zur Messung der myoelektrischen Aktivität in Antrum, Duodenum und Jejunum wurde ein Polyäthylenkatheter benutzt, an dem drei Paare von Kupferringelektroden (Anoden-Kathodenabstand 3 mm) im Abstand von jeweils 10 cm angebracht waren (16, Abb. 1).



Abb. 1 Sonde zur kombinierten Myographie und Manometrie: 3 Paare von Kupferringelektroden, 3 Polyäthylenkatheter mit jeweils einer seitlichen Öffnung zur Druckmessung zwischen den Ringelektroden; Abstand der 3 Meßstellen 20 cm.

Die mittels der Elektrodenpaare vom entsprechenden Darmabschnitt abgeleiteten Aktionspotentiale wurden über einen biomedizinischen Meßverstärker (Fa. Gruber, München) bei einer oberen Grenzfrequenz von 100 Hz mit einer Zeitkonstante von 0,06 sec auf einem Polygraphen (Multiscriptor Fa. Hellige) fortlaufend aufgezeichnet.

II. 1.2. Manometrische Untersuchungen

Die Messung der Druckverhältnisse erfolgte im Ösophagus über Silikonkatheter mit einem inneren Durchmesser von 1,57 mm. Die Silikonkatheter besaßen am Ende eine seitständige Öffnung mit einem Durchmesser von 1 mm. Im Fundus, Antrum und Jejunum wurden Polyäthylenkatheter mit einem inneren Durchmesser von 1,8 mm verwendet. Die Öffnungen der Polyäthylenkatheter im Antrum, Duodenum und Jejunum befanden sich jeweils zwischen den paarweise angeordneten Ringelektroden.

Im Bereich des Ösophagus und des unteren Ösophagussphinters (UÖS) wurden insgesamt 4 Silikonkatheter an verschiedenen Stellen plaziert. Dabei kam im oberen, mittleren und unteren Ösophagusabschnitt jeweils eine

der seitständigen Katheteröffnungen zu liegen. Ihr Abstand untereinander betrug jeweils 5 cm. Die Druckmeßstelle im UÖS wurde durch eine 5,5 cm lange und 4 mm breite Manschette (Sleevekatheter nach DENT, 15, Abb. 2) gebildet und erfaßte damit den gesamten unteren Ösophagussphinkter. Die Öffnung eines fünf-ten Silikonkatheters lag im Bereich des Magenfundus.

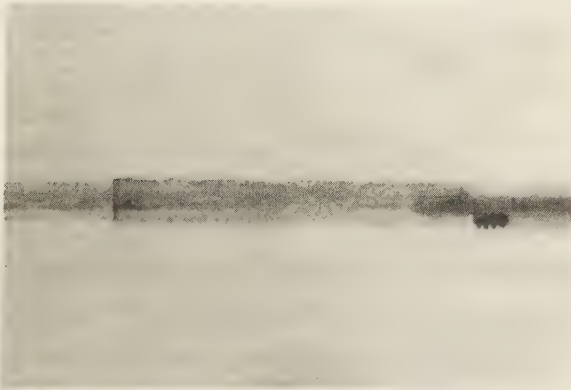


Abb. 2 Manschettenkatheter nach DENT zur Manometrie des unteren Ösophagussphinkter: distales Ende mit 4 mm breitem und 5,5 cm langem kapillären Spalt ("sleeve").

Die Druckmeßkatheter wurden mit destilliertem Wasser über ein Kapillarsystem nach ARNDORFER mit einem inneren Durchmesser von 0,2 mm perfundiert (3). Die Perfusionsrate war während des Versuchs konstant und betrug 0,6 ml/min. Die mittels des Perfusionssystems erfaßten Drucke wurden über Druckwandler (Statham-Element-Modell P 23 Db) entweder direkt auf einem Vielkanalschreiber (Dynograph R 612, Fa. Beckman) oder über einen Druckverstärker (Fa. Hellige) auf einen Mehrfachschreiber (Multiscriptor Hellige) übertragen.

II. 1.3. Bestimmung des Plasmamotilinspiegels

Die Plasmakonzentrationen des Motilins wurden mit einem hochsensitiven Radioimmunoassay bestimmt (4). Kreuzreaktionen zu bekannten gastrointestinalen Hormonen bestanden nicht. Die Sensivität des Assays war derart, daß Konzentrationsänderungen von 5 pmol/l im Vertrauensbereich von 95 % lagen. Bis zur Bestimmung des Plasmamotilinspiegels wurden die Proben bei -20°C tiefgefroren.

II. 1.4. Probanden

Zu den Untersuchungen wurden insgesamt 17 freiwillige, gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 25,4 Jahren herangezogen. Die Messungen wurden jeweils nach einer Nüchternperiode von 12 Stunden vorgenommen. Die Probanden gaben nach vorheriger Aufklärung vor der Untersuchung schriftlich ihr Einverständnis zu den geplanten Versuchen.

II. 1.5. Statistik

Die gewonnenen Versuchsergebnisse wurden statistisch ausgewertet und die Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s) bzw. bei nicht normal verteilten Kollektiven der Median ($\tilde{x}$), das obere (DZ_1) und das untere Dezil (DZ_9) bestimmt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test. Bei einer Reihe der Versuchsergebnisse werden die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Standardabweichungen der Mittelwerte (SEM) angegeben.

Da es sich ausschließlich um abhängige Stichproben handelte, erfolgte der Vergleich bei normaler Verteilung mit dem t-Test für Paardifferenzen, bei nicht normaler Verteilung mit dem Rangvorzeichentest nach Wilcoxon. Als Sicherheitsschwelle bei den verschiedenen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 0,05$ vorgegeben, d.h. als signifikant angesehene Unterschiede zwischen Stichprobenwerten mußten zumindest auf dem 5 % Niveau gesichert sein.

II. 2. Versuchsdurchführung

II. 2.1. Myographie und Manometrie in der Nüchternphase

Der Beobachtungszeitraum für die Aktivität im oberen Verdauungstrakt mittels der in den Abschnitten II. 1.1. und II. 1.2. beschriebenen elektrischen und mechanischen Meßverfahren umfaßte mindestens einen vollständigen Zyklus der Nüchternmotilität.

II. 2.2. Endogener Plasmamotilinspiegel und Nüchternmotilität

Bei 7 Probanden wurde während der Registrierung der Nüchternmotilität in 15 min. Abständen der endogene Plasmamotilinspiegel gemessen. Die Bestimmung erfolgte durch Entnahme von 9 ml Venenblut, das mit 1 ml Mischlösung aus Aprotinin (20 000 KIU/ml Trasylol) und Heparin (20 E/ml Heparin) vermischt wurde.

II. 2.3. Exogenes 13-Nle-Motilin und Nüchternmotilität

Um die Wirkung von exogen gegebenem Motilin auf die Nüchternmotilität zu erfassen, wurde 10 Minuten nach dem Auftreten eines zweiten spontanen Motorkomplex 13-Nle-Motilin in einer Dosierung von 0,4 µg/kg/h infundiert. Die Infusion wurde beendet, nachdem ein erneuter Motorkomplex aufgetreten war. Die gewählte Motilindosierung führt nach früheren Untersuchungen (39) zu einem Plasmamotilinspiegel von $360 \pm 19,6$ pmol/l und liegt damit noch im physiologischen Bereich.

II. 3. Versuchsauswertung

Ausgewertet wurde die tonische und phasische Komponente des Druckverlaufs im unteren Ösophagussphinter (UÖS) vor, während und nach der Phase III, die Kontraktionsfrequenz des Antrums während des IDMEK, die Ausbreitungsgeschwindigkeit des IDMEK im Dünndarm sowie die Amplitudenhöhe der Einzelwellen der Kontraktionsfront im Dünndarm (Abb. 3).



Tonische (T) und phasische Komponente (P) des unteren Ösophagussphinkter während des IDMEK.

Abb. 3 Tonische (T) und phasische Komponente (P) des unteren Ösophagussphinkter während des IDMEK.

Kurvenabschnitte, die durch Körperbewegungen bedingte Artefakte aufwiesen, wurden nicht verwertet. Ebenso wurden durch Schluckakte hervorgerufene Druckschwankungen im UÖS nicht berücksichtigt.

III. Ergebnisse

III. 1. Der interdigestive Motilitätszyklus

Die Registrierung der Bewegungsabläufe im oberen Magendarmtrakt erfolgte nach vorherigem 12-stündigem Fasten bei 7 Probanden. Die mechanischen Kontraktionen waren jeweils an elektrische Aktionspotentiale gekoppelt (Abb. 4). Die Kontraktionen der glatten Muskulatur während des IDMEK wiesen im Duodenum eine Frequenz von $11,67 \pm 0,24/\text{min}$ auf und entwickelten dabei eine Druckamplitude bis zu 80 mm Hg.

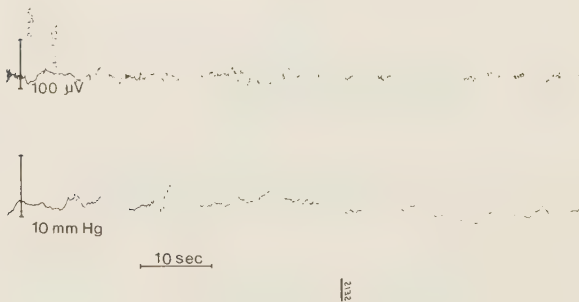


Abb. 4 Kombinierte myographische und manometrische Ableitung im Duodenum; impulshafte - ("spike") - Aktivität jeweils vor dem Druckanstieg.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit des IDMEK in aboraler Richtung betrug im Duodenum $10,34 \pm 0,85$ cm/min. Die Gesamtdauer aller drei Phasen belief sich im Mittel auf $115,18 \pm 9,63$ Minuten (Tab. 1).

<u>IDMEK-Dauer</u>	
Kontraktionsfrequenz - IDMEK (mechanisch, myoelektrisch)	$11,67 \pm 0,24 \text{ min}^{-1}$
Ausbreitungsgeschwindigkeit + -IDMEK	$10,34 \pm 0,85 \text{ cm/min}$
Interdigestiver Zyklus	$115,18 \pm 9,63 \text{ min}$

Tab. 1 Interdigestive Motilität in Duodenum und Jejunum (n = 12) und Dauer eines interdigestiven Motilitätszyklus (n = 6).

III. 2. Die spontane Nüchternmotilität am oberen

Gastrointestinaltrakt

Der Motorkomplex begann mit tonischen und phasischen Druckanstiegen im Bereich des UÖS, die zum Teil mit tertiären Kontraktionen im Bereich des distalen Ösophagus verbunden waren und Drucke bis zu 20 mm Hg aufwiesen (Abb. 5).

Letztere mußten als Teil des Motorkomplexes aufgefaßt werden und stellten damit den am weitesten oralwärts gelegenen Beginn des IDMEK dar. Die Erhöhung des tonischen Drucks im UÖS zu Beginn des IDMEK auf $34,2 \pm 2,8$ mm Hg bedeutete eine Druckzunahme von $8,2 \pm 2,1$ mm Hg im Vergleich zum tonischen Druck der Phase II. Während der sich an den IDMEK anschließenden Phase I lag der Druck im UÖS mit $23,2 \pm 2,2$ mm Hg um bis zu 11 mm Hg unter den Werten der Phase III.

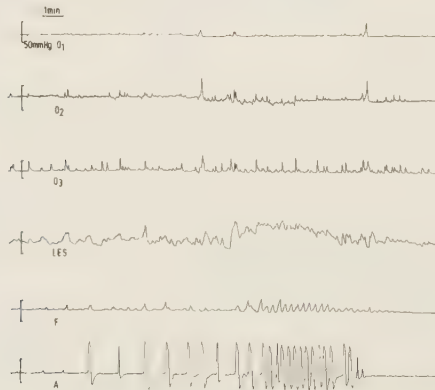


Abb. 5 Spontaner IDMEK; Ableitungen: Ösophagus (O₁₋₃) unterer Ösophagussphinkter (UÖS bzw. LES), Magenfundus (F) und Antrum (A).

Die phasische Komponente im UÖS-Bereich, welche dem tonischen Verlauf der Kurve aufgelagert war, betrug während des IDMEK maximal $26,6 \pm 2,7$ mm Hg (Abb. 6, Tab. 2).

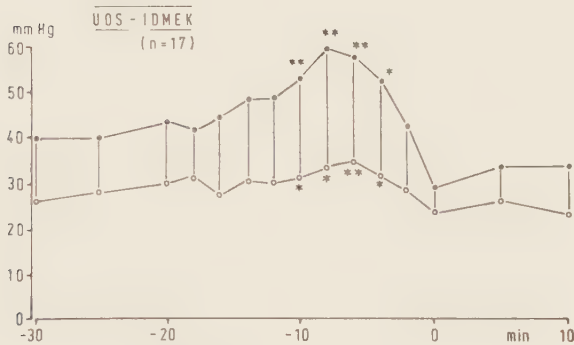


Abb. 6 Unterer Ösophagussphinter und interdigestiver myoelektrischer Komplex: tonische Komponente $\circ-\circ$, phasische Komponente $\bullet-\bullet$, IDMEK endet im UÖS bei 0 min; n = 17.

* = $p < 0,05$
 ** = $p < 0,01$

Gleichzeitig konnten im Fundus und Antrum manometrisch hohe Ausschläge registriert werden, denen im Duodenum und Jejunum Kontraktionen mit einer Frequenz von 12/min folgten (Abb. 7).

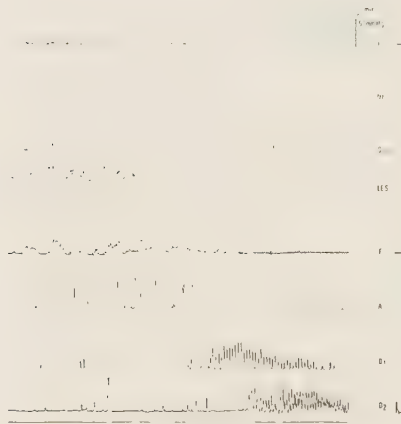


Abb. 7 Motilitätsprofil des IDMEK: Ableitungen Ösophagus (O I-III), unterer Ösophagussphinter (UÖS bzw. LES), Magenfundus (F), Antrum (A), Duodenum (D₁) und Jejunum (D₂);

Perioden tertiärer Kontraktionen im Ösophagus, tonisch-phasische Druckerhöhung im UÖS.

III. 3. Endogener Plasmamotilinspiegel und Nüchtern- motilität

Die Serummotilinspiegel streuten interindividuell und intraindividuell sehr stark. Die mittleren Serummotilinspiegel zeigten keine signifikante Korrelation zum Auftreten der interdigestiven myoelektrischen Komplexe (Abb. 8). Während Probanden mit niedrigen basalen Serummotilinspiegeln keine Veränderungen der Hormonwerte durch die interdigestiven myoelektrischen Komplexe aufwiesen, kam es bei Probanden mit höheren basalen Plasmamotilinspiegeln zu einem Abfall derselben nach Registrierung der IDMEKs. Es waren ferner sowohl Anstiege der Serummotilinkonzentration vor Einsetzen der IDMEKs wie auch Serummotilin-Maximalwerte ohne nachfolgenden IDMEK zu beobachten (Abb. 9).

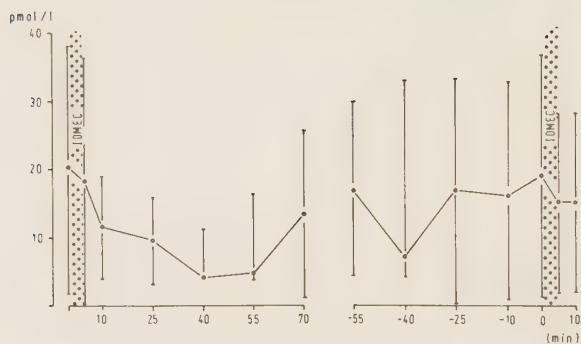


Abb. 8 Serummotilinspiegel und IDMEK, Mittelwerte und Standardabweichung, $n = 7$ ($p > 0,05$).

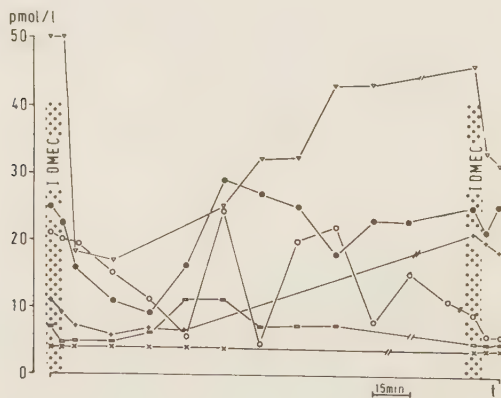


Abb. 9 Serummotilinspiegel und IDMEK, Einzelkurven.

III. 4. Exogenes 13-Nle-Motilin und Nüchternmotilität

Den Probanden wurde 13-Nle-Motilin in einer Dosierung von $0,4 \mu\text{g/kg/h}$ infundiert. Gleichzeitig wurden die elektrische Aktivität und der Druckverlauf am oberen Gastrointestinaltrakt aufgezeichnet. Es fand sich ein mittlerer basaler Plasmamotilinspiegel von $360 \pm 19,6 \text{ pmol/l}$.

Unter der Dosierung von $0,4 \mu\text{g/kg/h}$ zeigte sich, daß die phasische und tonische Komponente des spontanen IDMEK im Bereich des UÖS sowie Amplitude und Frequenz des IDMEK im Dünndarm im Vergleich zu den IDMEKs nach Gabe von 13-Nle-Motilin ein übereinstimmendes Kurvenbild aufwiesen (Abb. 10, Tab. 3).

Durch die Gabe von exogenem 13-Nle-Motilin konnten interdigestive myoelektrische Komplexe, die physiologischerweise in einem Intervall von $115,18 \pm 9,63$ auftraten, signifikant früher ausgelöst werden. Das Intervall zwischen dem Beginn zweier interdigestiver myoelektrischer Komplexe verkürzte sich dabei auf

32,66 $\pm$ 3,28 Minuten (Abb. 11). Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist dieser Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,01$).

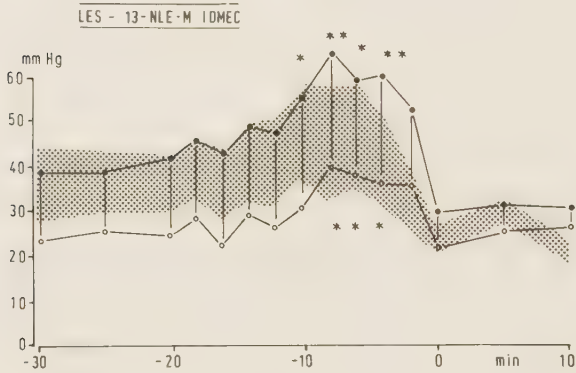


Abb. 10 Tonische (○—○) und phasische (●—●) Komponente des 13-Nle-Motilin-induzierten IDMEK, $n = 8$. Gepunktet Vergleichswerte der entsprechenden spontanen Motorkomplexe.

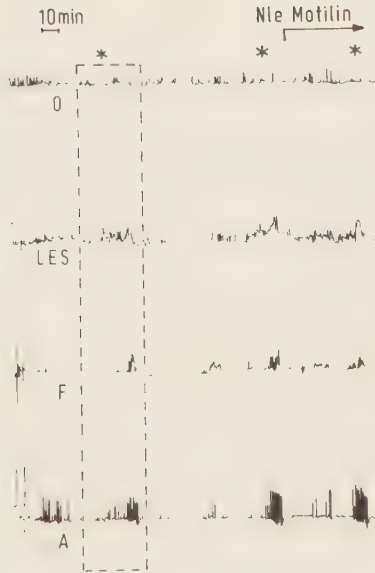


Abb. 11 Interdigestiver Motilitätszyklus und 13-Nle-Motilininduzierter IDMEK; Ableitung im distalen Ösophagus (O₁), unterem Ösophagussphinter (UÖS bzw. LES), Magenfundus (F) und Antrum (A).

t	-30	-25	-20	-18	-16	-14	-12	-10
tonisch	26,0 + 3,1 —	27,9 + 2,4 —	30,5 + 2,9 —	31,0 + 2,9 —	27,4 + 2,3 —	30,7 + 2,9 —	30,3 + 2,3 —	31,7 + 2,7 —
phasisch	14,2 + 2,3 —	12,8 + 2,1 —	13,9 + 1,9 —	13,7 + 1,8 —	17,5 + 2,3 —	18,4 + 2,6 —	18,9 + 2,1 —	22,6 + 2,9 —

t	-8	-6	-4	-2	0	5	10
tonisch	33,2 + 2,9 —	34,1 + 2,8 —	31,2 + 2,7 —	28,4 + 3,3 —	23,2 + 2,2 —	25,9 + 2,5 —	23,5 + 2,6 —
phasisch	26,6 + 2,7 —	23,2 + 2,4 —	21,1 + 2,5 —	14,4 + 2,5 —	5,9 + 1,2 —	8,6 + 2,2 —	10,4 + 2,3 —

Tab. 2 Tonische und phasische Komponente des UÖS während des IDMEK; n = 17; angegeben Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte (SEM).

t	-30	-25	-20	-18	-16	-14	-12	-10
SPONTAN	26,7	28,2	28,8	31,6	26,7	32,1	29,2	35,1
tonisch	+ 3,4	+ 2,8	+ 4,4	+ 4,9	+ 3,9	+ 3,6	+ 3,7	+ 4,5
phasisch	16,3	14,7	13,0	13,5	16,0	17,2	20,11	21,9
	+ 3,5	+ 2,8	+ 2,8	+ 1,7	+ 3,4	+ 3,9	+ 3,7	+ 4,9
MOTILIN	23,1	25,1	24,1	28,0	22,0	29,0	25,6	31,0
tonisch	+ 3,3	+ 5,1	+ 5,5	+ 4,9	+ 4,9	+ 5,6	+ 5,7	+ 7,5
phasisch	15,5	13,8	16,6	17,5	20,5	19,6	21,4	23,9
	+ 5,1	+ 3,9	+ 4,3	+ 3,8	+ 3,9	+ 3,8	+ 3,2	+ 4,5

t	-8	-6	-4	-2	0	5	10
SPONTAN	31,2	34,3	29,3	24,9	20,2	27,6	18,0
tonisch	+ 4,8	+ 5,3	+ 4,3	+ 5,5	+ 3,4	+ 4,0	+ 3,9
phasisch	26,2	23,2	22,0	15,4	6,4	10,0	9,7
	+ 4,3	+ 3,9	+ 2,5	+ 3,8	+ 1,9	+ 3,9	+ 2,2
MOTILIN	39,4	37,8	36,4	36,8	21,6	25,1	25,8
tonisch	+ 8,8	+ 8,4	+ 6,0	+ 6,9	+ 3,5	+ 4,7	+ 7,8
phasisch	25,0	21,0	24,5	16,5	8,0	11,0	10,0
	+ 3,9	+ 4,9	+ 4,6	+ 2,8	+ 1,7	+ 5,0	+ 5,0

Tab. 3 Tönische und phasische Komponente des UÖS während eines spontanen und eines 13-Nle-Motilin-induzierten IDMEK; n = 9; angegeben Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte (SEM).

IV. Diskussion

IV. 1. Gastrointestinale Untersuchungsmethoden

Zur Untersuchung des Gastrointestinaltraktes finden radiologische, endoskopische, sekretions- und absorptionsanalytische Verfahren Verwendung. Der klinische Nachweis von Motilitätsstörungen blieb bislang im wesentlichen auf die Speiseröhre beschränkt.

Röntgenologische Untersuchungen erfassen den morphologischen Befund und motorische Phänomene, sie haben jedoch den Nachteil der Strahlenbelastung. Endoskopische Untersuchungen weisen den Vorteil der direkten Betrachtung auf und bieten die Möglichkeit zur Gewebsentnahme, lassen jedoch nur eine kurzfristige Beobachtung von Motilitätsphänomenen zu und diese wiederum können nicht quantitativ beschrieben werden.

Die Bestimmung der gastrointestinalen Sekretion ist von klinischer Bedeutung bei Funktionsprüfungen des Magens und der Bauchspeicheldrüse. Zur Messung der

Absorption stehen eine Reihe von Verfahren zur Verfügung: Schillingtest, Xylose-Absorptionstest und orale Laktosebelastung. Der Ausfall dieser Untersuchungsverfahren läßt die gastrointestinale Motilität weitgehend unberücksichtigt. Andererseits kann die gastrointestinale Motilität das Ergebnis von Absorptionstesten beeinflussen: Nach oraler Glucosebelastung unterscheiden sich die Serumspiegel signifikant, wenn die Untersuchung während der Phase I, Phase II oder Phase III begonnen wird (58).

IV. 2. Darmmotorik

Bereits 1869 beschrieben LEGROS und ONIMUS (34) rhythmische Kontraktionen am Dünndarm des Hundes. CANNON (12) konnte später röntgenologisch diese Phänomene beim Hund bestätigen und sie auch bei der Katze beobachten. HUKUHARA (24, 25) schrieb diesen Kontraktionen nach Versuchen an isolierten Dünndarmschlingen von Kaninchen, Katze, Hund und Meerschweinchen eine Transportfunktion zu. Mit Ballonsonden wurden später von SMITH (49) segmentäre Kontraktionen am Dünndarm des Hundes nachgewiesen.

ALVAREZ (2) fand 1922 einen Zusammenhang zwischen mechanischen Kontraktionen und elektrischen Potentialschwankungen. Er wies ferner ein Abnehmen der Frequenz der Kontraktionen nach aboral hin nach, ein Befund, der später auch von CARLSON (13) und DOUGLAS (17) erhoben wurde.

Interessant ist dabei, daß die mechanische Aktivität des Darmes sowohl nach Dissektion der zugehörigen Nervenfasern wie nach ihrer pharmakologischen Blockierung erhalten bleibt.

SZURSZEWSKI (52) beschrieb als erster, daß sie segmentalen Kontraktionen mit einer konstanten Frequenz von 17 bis 20/min und einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von 6 cm/min im oberen Dünndarm des Hundes nach kaudal wandern und in 80 % nach zwei bis drei Stunden das terminale Ileum erreichen. Er teilte die interdigestive Motilität in drei Phasen ein, wobei die Phase III dem interdigestiven myoelektrischen Komplex entspricht.

IV. 3. Untersuchungen der Motilität

Um die Motilität des Gastrointestinaltraktes zu erfassen, stehen verschiedene Untersuchungsverfahren zur Verfügung.

Bei der Manometrie können durch Verwendung perfundierter Katheter Aussagen über die Druckverhältnisse im Darmlumen gemacht werden. Eine andere Möglichkeit, die Darmmotilität zu erfassen, besteht im Tierexperiment in der Verwendung von Dehnungsmeßstreifen.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden Kunststoffkatheter verwendet, die über ein Perfusionssystem kontinuierlich mit destilliertem Wasser durchspült wurden. Im Bereich des UÖS wurde der von DENT (15) entwickelte Katheter benutzt. Dieser weist einen kapillären Spalt auf und ermöglicht dadurch, daß der jeweils höchste Druck im Bereich der gesamten Meßstrecke registriert wird.

IV. 4. Myographische Untersuchungen

Elektromyographische Messungen am Darm werden z.T. über operativ implantierte Elektroden durchgeführt (18). Mit gleichem Erfolg werden elektrische Potentiale von der Darmwand über anliegende Ringelektroden registriert. Letztere wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet.

IV. 5. Nüchternmotilität und interdigestiver myoelektrischer Komplex

SZURSZEWSKI (52) erkannte als erster den zyklischen Verlauf der Nüchternmotilität beim Hund. Er stellte fest, daß segmentale regelmäßige Kontraktionen mit einer Frequenz von 17 bis 20 pro Minute und einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von 6 cm pro Minute vom oberen Dünndarm nach kaudal wandern und nach durchschnittlich $115 \pm 12,9$ bis $183 \pm 9,3$ Minuten das terminale Ileum erreichen. Nach Passage dieser Aktivitätsfront bis ins terminale Ileum treten im Duodenum erneut gleichartige Motilitätsphänomene auf.

Für diese Wellenfront wurde der Begriff des interdigestiven myoelektrischen Komplexes (IDMEK) eingeführt. Es zeigte sich, daß dieser IDMEK nur eine definierte Phase eines in drei Abschnitte einteilenden interdigestiven Aktivitätsmusters darstellt. In der Phase I, die unmittelbar nach dem IDMEK auftritt, besteht fast völlige motorische Ruhe, die wiederum abgelöst wird von der Phase II mit einer unregelmäßigen motorischen Aktivität. Darauf folgt erneut die Phase III mit dem sogenannten IDMEK.

Untersuchungen der Nüchternmotilität wurden auch beim Menschen durchgeführt. Es zeigte sich, daß der oben beschriebene IDMEK beim Hund und beim Menschen an die Nüchternphase gebunden ist, während bei Wiederkäuern der IDMEK auch in der Digestivphase auftritt. Beim Schwein kommt es nur nach größeren, nicht jedoch nach kleineren Mahlzeiten zur Unterbrechung der Nüchternmotilität (45). Der IDMEK ist nach den Untersuchungen von ITOH am Hund (28, 29, 30, 31, 32) nicht nur im Antrum und Dünndarm, sondern auch im Bereich des Magenfundus und UÖS zu beobachten.

Neben der kontraktilen Aktivität während eines IDMEK konnte auch eine sekretorische Aktivität des Gastrointestinaltraktes nachgewiesen werden. Im Magen kommt es zu einer Stimulation der Pepsin- und Säuresekretion während der Phase III (55). Gleichzeitig steigt die Sekretion von Pankreassaft an (6) und die Zuflußrate an Gallensäuren ins Duodenum nimmt zu. Dieser Zusammenhang zwischen interdigestivem Komplex und intestinaler Sekretion wurde von mehreren Autoren bestätigt (19, 43, 48).

Dieser kombinierten Aktivität von Sekretion und intestinaler Motorik scheint eine Reinigungsfunktion zuzukommen. Der Darminhalt wird nicht während der Phase III, sondern in der terminalen Phase II am schnellsten nach distal befördert. Die motorische Aktivität der Phase III scheint zusätzlich einer Art funktionellem Ventil zu entsprechen, damit das während der Phase III produzierte Darmsekret nach aboral transportiert wird.

Das Auftreten eines ILMZY ist, wie bereits erwähnt, beim Menschen an den Nüchternzustand gebunden. Ein Glas Milch interrompt 40 sec nach Beginn der Einnahme die Nüchternmotilität und führt in die digestive Phase über (31).

IV. 5. Gastrointestinale Hormone

Ist es durch die aufgenommene Nahrung zu einer Erhöhung des Plasmapiegels der meisten intestinalen Hormone kommt, soher die Hypothese naheliegend, daß die Unterbrechung der interdigestiven Phase auf hormoneller Wege erfolgen könne.

Es stellte sich z.B. heraus, daß Pentagastrin, exogen appliziert (37) und Cholecystokinin (40) die interdigestive Motilität im Blinddarm unterbrechen.

Motilin konnte bei verschiedenen Tierespezies und auch beim Menschen nachgewiesen werden (42). Die höchsten Konzentrationen fanden sich im Duodenum und im oberen Jejunum, geringere im übrigen Gastrointestinaltrakt und im Gehirn (5).

Im Tierexperiment konnte nach exogener Motilingabe eine Zunahme der Motilität im Antrum und Fundus beobachtet werden (7). Es zeigte sich, daß Motilin eine IDMEK-ähnliche Aktivität auslöst (26, 57). Dieser Effekt ergab sich jedoch erst ab einer Dosis von 50 ng/kg/h. Motilin wird beim Hund durch intraduodenale Alkalisierung, beim Menschen hingegen durch intraduodenale Ansäuerung freigesetzt (38). Beim Hund konnte nachgewiesen werden, daß der IDMEK parallel zu den Schwankungen der Serummotilinkonzentration verläuft.

Somatostatin, welches vorwiegend im Gehirn, aber auch im Darm nachgewiesen werden konnte, senkt beim Hund den Serummotilinspiegel (41). Es ist noch nicht geklärt, ob Somatostatin direkt an der glatten Muskelzelle des Darmes angreift oder ob seine Wirkung z.B. über Hemmung der Sekretion anderer Hormone oder als Neurotransmitter erfolgt.

IV. 7. Gastrointestinale Nerven

Neben der hormonellen Steuerung der Nüchternmotilität kommt der neuralen Regelung gleichfalls eine entscheidende Rolle zu. Dabei wurde vor allem die Wirkung des n.vagus auf die Nüchternmotilität untersucht. Beim Hund fand sich nur eine geringe Beeinflussung der Nüchternmotilität nach Durchtrennung des n.vagus (56). Nach Nahrungsaufnahme wurde jedoch eine Verzögerung in der Unterbrechung der Nüchternmotilität gefunden (46).

Beim Menschen konnte nach Vagotomie ebenfalls nur eine geringe Beeinflussung der Nüchternmotilität festgestellt werden (50). Es zeigte sich lediglich eine Verlängerung der postprandialen Phase nach trunkulärer Vagotomie (1).

IV 8. Eigene Untersuchungen

Beim Menschen kommt es im Nüchternzustand vom UÖS ausgehend zu einer aboralen Ausbreitung einer Kontraktionsfront, dem sogenannten interdigestiven myoelektrischen Komplex. Diese Druckschwankungen wiederholen sich im Abstand von $115,3 \pm 9,6$ Minuten. Der Phase I der Nüchternmotilität schließt sich ein Wiederauftreten der Motilität in der Phase II an, die dann in die Phase III, dem IDMEK übergeht. Dabei zeigt auch der UÖS einen tonischen und phasischen Druckverlauf, welcher dem IDMEK entspricht. Die Kontraktionsfront setzt sich sodann kaudalwärts bis ins terminale Ileum fort. Damit wurden die Ergebnisse von ITOH (26, 27) am Hund bezüglich der Beteiligung des glattmuskulären Oesophagus an dem phasenhaften Ablauf der Nüchternmotilität erstmals beim Menschen nachvollzogen.

Durch die vorliegenden Untersuchungen ließ sich der eindeutige Nachweis erbringen, daß der untere Oesophagussphinkter und der distale Teil der Speiseröhre in den IDMEK miteinbezogen sind. Es wäre denkbar, daß Erkrankungen wie z.B. die Refluxösophagitis durch Störungen im Ablauf des IDMEK und somit der Reinigungsfunktion bedingt sind.

Bei den Untersuchungen des Plasmamotilinspiegels mit gleichzeitiger Druckaufzeichnung zeigte sich, daß ein IDMEK sowohl bei niedrigem Serummotilinspiegel als auch bei hohem Serummotilinspiegel auftreten kann. Eine konstant auftretende Änderung der Serummotilinkonzentrationen unter physiologischen Bedingungen schien damit zur Entstehung eines IDMEK nicht erforderlich.

Bei exogener Gabe von 13 Nle-Motilin wurde hingegen ein IDMEK ausgelöst. Die dabei gemessenen Motilinspiegel lagen über den normalen endogenen Plasmamotilinkonzentrationsmaxima.

Die Ergebnisse zeigen, daß Motilin bei exogener Gabe Aktivitätsfronten auszulösen vermag, daß sich jedoch unter physiologischen Bedingungen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Konzentrationsschwankungen des Motilin und dem Ablauf der zyklischen Motilität herstellen läßt.

Somit kommt dem Motilin physiologischerweise wahrscheinlich keine direkt auslösende Funktion für den IDMEK zu. Sein Effekt dürfte nach den vorliegenden Ergebnissen jedoch in einer bahnenden Wirkung zu

sehen sein, wobei unklar ist, welches Gewicht weiteren neuralen oder humoralen Faktoren für die Auslösung eines IDMEK zukommt.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Motilin auf die interdigestive Motilität untersucht.

Bei Probanden wurde manometrisch und myographisch der Ablauf der interdigestiven motorischen Aktivität zwischen Speiseröhre und Duodenum gemessen. Es konnten periodisch auftretende Kontraktionsfronten, beginnend im unteren Ösophagussphinter, teilweise auch bereits vom distalen Ösophagus ausgehend, nachgewiesen werden. Diese breiteten sich nach distal aus und zeigten einen Periodenabstand von $115,2 \pm 9,6$ Minuten. An diese als "Phase III" bezeichnete Motoraktivität während der interdigestiven Motilität schließt sich die sogenannte "Phase I" an, welche durch eine weitgehende motorische Ruhe gekennzeichnet ist. Danach kommt es wieder zum Auftreten von intermittierender motorischer Aktivität, der sogenannten "Phase II", an welche sich wieder eine Phase III anschließt, die auch als interdigestiver myoelektrischer Komplex (IDMEK) bezeichnet wird. Während bei früheren Untersuchungen eine Beteiligung des Ösophagus und des

unteren Ösophagusspinkters beim Menschen nicht nachgewiesen wurde, konnte dies anhand unserer Untersuchungen gezeigt werden.

Während der Registrierung der manometrischen und myoelektrischen Aktivität wurde auch der Serummotilinspiegel bestimmt. Es zeigte sich, daß zwischen der Serummotilinkonzentration und dem Auftreten eines IDMEK kein sicherer Zusammenhang bestand.

Dagegen kam es nach intravenöser Gabe von 13-Nle-Motilin zu einer vorzeitigen Auslösung eines interdigestiven myoelektrischen Komplexes, welcher sich von einem spontan auftretenden IDMEK nicht unterschied.

Motilin scheint nach diesen Ergebnissen unter physiologischen Bedingungen eher eine bahnende Funktion bei der Auslösung eines IDMEK zuzukommen.

VI. Literaturverzeichnis

1. Aaberhard, P., B. S. Bedi: Effects of proximal gastric vagotomy followed by total vagotomy on postprandial and fasting myoelectrical activity of the canine stomach and duodenum. Gut 18 (1977) 515
2. Alvarez, W. C., L. C. Mahoney: Action currents in stomach and intestine. Amer J Physiol 58 (1922) 476
3. Arndorfer, R. C., J. J. Steff, W. J. Dodds, J. H. Linehan, W. J. Hogan: Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. Gastroenterology 73 (1977) 23
4. Bloom, S. R., P. Mitznegg, M. G. Byrant: Measurement of human plasma motilin. Scand J Gastroent 11, Suppl 39 (1976) 47
5. Bloom, S. R., J. M. Polak: Enteropancreatic axis. In: Gastrointestinal hormones and pathology of the digestive system. Hrsg.: M. I. Grossmann, V. Speranza, N. Basso, E. Lezoché, New York, London, 1977.
6. Boldyreff, V. N.: Einige neue Seiten der Tätigkeit des Pankreas. Ergebn. Physiol 11 (1911) 190

7. Brown, J. C., M. A. Cook, J. R. Dryburg:
Motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide:
The complete amino acid sequence. *Canad J Biochem* 51
(1973) 533
8. Bueno, L., J. Fioramonti, Y. Ruckebusch: Rate of flow
of digesta and electrical activity of the small intestine
in dogs and sh-ep. *J Physiol (London)* 249 (1975) 69
9. Bueno, L., Y. Ruckebusch: Insulin and jejunal electrical
activity in dogs and sheep. *Amer J Physiol* 230 (1976) 1538
10. Bueno, L., Y. Ruckebusch: Origin of the myoelectric
complex in sheep. *Am J Physiol* 233 (1977) E 143
11. Bueno, L., Y. Ruckebusch: Migrating myoelectric complexes:
Disruption, enhancement and disorganisation. In:
Gastrointestinal motility in health and disease. Hrsg.:
H. L. Duthie, MTP Press, Lancaster, 1978
12. Cannon, W. B.: The movements of the intestines studied
by means of the roentgen rays. *Amer J Physiol* 6 (1902) 251
13. Carlson, H. C., B. Bedi, C. F. Code: Mechanism of propagation
of intestinal interdigestive myoelectrical complex. *Am
J Physiol* 222 (1972) 1027

14. Code, C. F., J. A. Marlett: The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J Physiol* 246 (1975) 289
15. Dent, J.: A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 71 (1976) 263
16. Doph, S., A. Oigaard, M. Kragsholm: A new disposable probe for recording intraluminal pressure and electric potentials in the human gastrointestinal tract. *Gut* 13 (1972) 732
17. Douglas, D. M., F. C. Mann: Experimental study of rhythmic contractions in the small intestine of the dog. *Amer J dig Dis* 6 (1939) 318
18. Duthie, H. L., B. H. Brown, B. Robertson-Dunn, N. K. Kwong, G. E. Whittaker, W. Waterfall: Electrical activity in the gastroduodenal area - Slow waves in the proximal duodenum. A comparison of man and dog. *Amer J dig Dis* 17 (1971) 344
19. Fioramonti J, M. Ruckebusch: Motricite et absorption du glucose au niveau de l'intestin grêle chez le mouton. *C R Soc Biol* 171 (1977) 964
20. Fleckenstein, P., F. Krogh, A. Oigaard: The interdigestive myoelectrical complex and other migrating electrical phenomena in the human small intestine. In: *Gastrointestinal motility in health and disease*. Hrsg.: H. L. Duthie, MTP Press, Lancaster, 1978

21. Fleckenstein, P., A. Oigard: Migrating electrical spike activity in the fasting human small intestine. *Amer J dig Dis* 23 (1978) 776
22. Foulk, W. T., C. F. Code, L. G. Morlock, J. A. Barger: A study of the motility patterns and the basic rhythm in the duodenum and upper part of jejunum of human beings. *Gastroenterology* 26 (1954) 601
23. Grivel, M.-L., Y. Ruckebusch: The propagation of segmental contractions along the small intestine. *J Physiol* 227 (1972) 611
24. Hukuhara, T., H. Fukuda: The motility of the isolated guinea pig small intestine. *Jap J Physiol* 15 (1965) 125
25. Hukuhara, T.: Die normale Dünndarmbewegung. *Pflügers Arch ges Physiol* 266 (1930/1) 518
26. Itoh, Z., I. Aizawa, S. Takeuchi, E. F. Couch: Hunger-contractions and motilin. *Proceedings of the 5th International Symposium on Gastrointestinal Motility, Herentals, Belgium. G. Vantrappen (ed) v. Typoff Press, 1976*
27. Itoh, Z., R. Honda, K. Hiwataski, S. Takeuchi, I. Aizawa, R. Takayanagi, E. F. Couch: Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand J Gastroent* 11, Supp 139 (1976) 93

28. Itoh, Z., S. Takeuchi, I. Aizawa, R. Takayanagi: Effect of synthetic motilin on gastric motor activity in conscious dogs. *Amer J dig Dis* 22 (1977) 813
29. Itoh, Z., S. Takeuchi, A. Aizawa, R. Takayanagi: Characteristic motor activity of the gastrointestinal tract in fasted conscious dogs measured by implanted force transducers. *Amer J dig Dis* 23 (1978) 229
30. Itoh, Z., R. Honda, I. Aizawa, S. Takeuchi, K. Hiwatashi, E. F. Couch: Interdigestive motor activity of the lower esophageal sphincter in the conscious dog. *Amer J dig Dis* 23 (1978) 239
31. Itoh, Z., I. Aizawa, R. Honda, K. Hiwatashi, E. F. Couch: Control of lower esophageal-sphincter contractile activity by motilin in conscious dogs. *Amer J dig Dis* 23 (1978) 341
32. Itoh, Z., R. Honda, K. Hiwatashi, I. Takahashi: Hormonal control of lower esophageal sphincter in man and dog: revaluation of the present manometric method for diagnosis of GE-reflux. In: *Gastrointestinal hormones and pathology of the digestive system*. Ed.: M. J. Grossman, V. Speranza, N. Basso, E. Lezoche, Plenum Press, New York, London, 1978

33. Kyfareva, O.: Duodenal function in man. Motor and secretory function of the duodenum and their relation in healthy subjects. *Lin Med (Moskau)* 26 (1948) 45
34. Legros & Onimus: Recherches expérimentales sur les mouvements de l'intestin. *J analyt Physiol (Paris)* 6 (1869) 37
35. Lux, G., U. Strunz, S. Domschke, J. Fempfel, W. Rösch, W. Domschke: 13-nle-motilin and interdigestive motor and electrical activity of human small intestine. *Gastroenterology* 74 (1978) 1058
36. Lux, G., U. Strunz, S. Domschke, W. Domschke, J. Fempfel, W. Rösch: The interdigestive complex in man - a mechanical and electrical study. VI World Congress of Gastroenterology, Madrid, 1978
37. Marik, F., C. F. Code: Control of the interdigestive myoelectric activity in dogs by the vagus nerves and pentagastrin. *Gastroenterology* 69 (1975) 387
38. Mitznegg, P., S. R. Bloom, W. Domschke, S. Domschke, E. Wünsch, L. Demling: Release of motilin after duodenal acidification. *Lancet* 1976/I, 888
39. Mitznegg, P., S. R. Bloom, W. Domschke, S. Domschke, E. Wünsch, L. Demling: Pharmacokinetics of motilin in man. *Gastroenterology* 72 (1977) 413

40. Mukhopadhyay, A. K., P. J. Thor, E. M. Copeland, L. R. Johnson, N. W. Weisbrodt: Effect of cholecystokinin on myoelectric activity of small bowel of dog. *Amer J Physiol* 232 (1977) E 44
41. Poitras, P., J. Steinbach, G. Van Deventer, J. H. Walsh, C. F. Code: Effect of somatostatin on inter-digestive myoelectric complexes and motilin blood levels. *Gastroenterology* 76 (1979) 1218
42. Polak, J. M., A. G. E. Pearse, C. M. Heath: Complete Identification of endocrine cells in the gastrointestinal tract using semi-thin sections to identify motilin cells in human and animal intestine. *Gut* 16 (1975) 225
43. Read, N. W.: Migrating motor complex in man: Its association with transjejunal potential difference. *Gut* 19 (1978) A 966
44. Ruckebusch, M., J. Fioramonti: Electrical spiking activity and propulsion along the small intestine in fed and fasted rats. *Gastroenterology* 68 (1975) 1500
45. Ruckebusch, Y., L. Bueno: Electrical activity of the ovine jejunum and changes due to disturbances. *Am J dig Dis* 20 (1975) 1027

46. Ruckebusch, Y., L. Bueno: Migrating myoelectrical complex of the small intestine. An intrinsic activity mediated by the vagus. *Gastroenterology* 73 (1977) 1309
47. Ruckebusch, Y., L. Bueno: Origin of migrating myoelectric complex in sheep. *Amer J Physiol* 233 (1977) E483
48. Ruppin, H., K. H. Soergel, J. W. Dodds, C. M. Wood, W. Domschke: Effects of the interdigestive motor complex (IMC) and 13-norleucine motilin (NLEM) on fasting intestinal flow rate and velocity in man. *Gastroenterology* 76 (1979) 1231
49. Smith, I. B.: A study of small intestinal motility in dogs. Thesis, University of Cambridge, 1959
50. Stoddard, C. J., R. Smallwood, B. H. Brown, H. L. Duthie: The immediate and delayed effects of different types of vagotomy on human gastric myoelectric activity. *Gut* 16 (1975) 165
51. Stoddard, C. J., H. L. Duthie: Migrating myoelectrical complexes in man. In: *Gastrointestinal motility in health and disease*. Hrsg.: H. L. Duthie, MTP Press, Lancaster, 1978
52. Szurszewski, J. H.: A migrating electric complex of the canine small intestine. *Amer J Physiol* 217 (1969) 1757

53. Texter, E. L., C. C. Chon, H. C. Laureta, G. R. Vantrappen: Motility of the small intestine. In: Physiology of the gastrointestinal tract. The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1968
54. Vantrappen, G., J. Janssens, J. Hellemans, Y. Ghoois: The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. J clin Invest 59 (1977) 1158
55. Vantrappen G., J. Janssen, T. Peeters, S. Bloom, N.D. Christofides, J. Hellemans: Intraduodenal pH, motilin and interdigestive migrating motor complex in man. Scand J Gastroent 13 Suppl. 49 (1978) 190
56. Weisbrodt, N. W., E. M. Copeland, E. P. Moore, R. W. Kearley, L. R. Johnson: Effect of vagotomy on electrical activity of the small intestine of the dog. Amer J Physiol 228 (1975) 650
57. Wingate, D. L., H. Ruppin, W. E. R. Green, H. H. Thompson, W. Domschke, E. Wunsch, L. Demling, H. D. Ritchie: Motilin-induced electrical activity in the canine gastrointestinal tract. Scand J Gastroent 11, Suppl. 39 (1976) 111
58. Wingate, D. L., E. A. Pearce, P. A. Thomas, B. J. Boucher: Glucagon stimulates intestinal myoelectric activity Gastroenterology 74 (1980) 1152

Lebenslauf

Graßl, Franz Josef

Am 14. Juni 1952 wurde ich als erstes Kind des Brauereibesitzers Josef Graßl und seiner Ehefrau Frieda, geb. Winter, in Waldmünchen geboren.

Dort besuchte ich vier Jahre lang die Volksschule und wechselte im fünften Schuljahr an das Knabeninstitut Fürstenstein.

Im September 1963 trat ich an das Humanistische St. Michaelsgymnasium der Benediktiner in Metten über, an dem ich mich im Juni 1972 der Reifeprüfung unterzog.

Im Sommer 1972 legte ich mein Praktikum an Schwabinger Krankenhaus in München ab und begann im Wintersemester 1972/73 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen mit dem Studium der Medizin.

Am 19. April absolvierte ich mit Erfolg den schriftlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung, am 15. Mai 1979 den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung.



